



# HORMONAS DEL APARATO DIGESTIVO

POR EL

**Prof. Dr. BERNARDO A. HOUSSAY**

IMPRESA ANICETO LOPEZ -- JUNÍN 845 -- BUENOS AIRES

El funcionamiento del aparato digestivo está gobernado por factores nerviosos y humorales. Pero, a su vez, suministra sustancias absorbidas (nutritivas, medicamentosas u otras), y ejerce acciones humorales y reflejas que repercuten sobre las funciones del organismo.

El funcionamiento correcto del aparato digestivo, secretorio y motor, depende de una regulación múltiple: nerviosa, neurohumoral y humoral. La acción reguladora del sistema nervioso sobre las funciones digestivas es sumamente importante y dirige el delicado encadenamiento del trabajo de sus diversas partes. Pero el sistema nervioso central no es el único regulador, ya que aun privados de su inervación extrínseca, y después de algunos trastornos más o menos fugaces, gran parte de los órganos digestivos pueden presentar un funcionamiento suficiente, como se observa en el caso de la secreción pancreática y biliar, motricidad y secreción gástrica o del intestino delgado. La influencia nerviosa es más necesaria en los segmentos iniciales (glándulas salivales, boca, faringe, esófago) y finales (recto y ano) del aparato digestivo.

Entre los factores humorales que regulan el funcionamiento del aparato digestivo figuran las hormonas producidas por los órganos digestivos, las hormonas de los clásicos órganos endocrinos (páncreas, tiroides, hipófisis, paratiroides, suprarrenal y gonadas), y además diversos reguladores químicos (equilibrio ácido-base, equilibrio iónico, acciones nutritivas varias, vitaminas).

El aparato digestivo ejerce profundas influencias químicas que repercuten sobre todo el organismo. Entre estas funciones químicas podemos distinguir:

A) FUNCIONES DIGESTIVAS (digestión y absorción), que comprenden:

- 1º) Elaboración de fermentos y jugos digestivos, y su secreción;
- 2º) Absorción específica de sustancias, que mantienen y regulan la nutrición (agua, sales, sustancias nutritivas, vitaminas);
- 3º) Absorción selectiva de sustancias extrañas (accidentales, medicamentosas o tóxicas).

B) FUNCIONES DE REGULACIÓN QUÍMICA:

Hormonas del aparato digestivo;  
Intermediarios químicos de la acción nerviosa;  
Productos catabólicos activos.

## **FUNCIONES DIGESTIVAS**

La acción del aparato digestivo sobre el organismo es la de un sistema esencial para la nutrición, pues prepara y absorbe selectivamente los alimentos: el agua, las sustancias nutritivas, las sales y las vitaminas, y otras sustancias indispensables. Los alimentos tienen un papel triple: 1º) aportan sustancias para mantener la masa específica, compensar el desgaste o asegurar el crecimiento; 2º) suministran la energía necesaria; 3º) contienen sustancias que regulan los procesos del metabolismo.

La digestión transforma las sustancias alimenticias coloidales en sustancias solubles y difusibles, y los cuerpos químicos complejos en cuerpos simples (aminoácidos y monosacáridos), los cuales sirven como materiales sencillos o inespecíficos fáciles de metabolizar y que utiliza el organismo para construir los cuerpos complejos y específicos que constituyen su masa propia.

La falta de un aporte adecuado de cualquiera de las sustancias alimenticias fundamentales, produce estados de carencia o deficiencia primaria.

Ciertos trastornos de la digestión o de la absorción digestiva, o las pérdidas excesivas de jugos, pueden provocar trastornos nutritivos profundos, aunque la dieta ingerida sea adecuada. Se engendran así deficiencias secundarias, por ejemplo: la osteoporosis grave e incurvación de miembros de cachorros sin estómago; que presentan deficiencia de absorción del calcio (BUSSABARGER, FREEMAN e IVY, 1938), la alcalosis y tetania gástrica, las hemorragias y osteoporosis de los perros con fístula biliar crónica, la mala absorción de las vitaminas D y K en la acolia, la peligrosa pérdida de bases que se observa en las fístulas pancreáticas o biliares, la mala absorción de varias sustancias en la celiaquía o en otras insuficiencias intestinales, etc.

## **FUNCIONES DE REGULACION QUIMICA**

### **Hormonas, transmisores químicos y metabolitos activos**

El estudio de las hormonas del aparato digestivo es interesante por diversos conceptos. En primer término porque la noción de las hormonas, fundamento de la endocrinología, nació de estudios sobre la relación humoral entre el duodeno y el páncreas. Además porque, por su naturaleza embriológica y la estrecha vinculación de sus partes, el aparato digestivo produce hormonas que establecen relaciones humorales locales o con órganos próximos, más bien que acciones alejadas sobre todo el organismo.

Las hormonas, en el concepto de STARLING (1914), son mensajeros químicos por medio de los cuales un órgano ejerce una influencia química, por intermedio del medio interno, sobre otro u otros órganos o aparatos, es decir que son "The chemical means of correlation of the activities of different parts of the body. Their action may be either the increase or diminution of function, or the alteration of nutrition or rate of growth". Hoy se consideran hormonas las sustancias específicas elaboradas y segregadas por un órgano o sistema, y que por vía humoral ejercen a distancia una acción específica sobre un órgano o tejido determinado, la cual puede ser estimulante o inhibitoria.

Los transmisores químicos de la acción nerviosa son, según DALE (1938), sustancias liberadas al nivel de las terminaciones de los nervios, y que ejercen allí mismo su acción sobre los órganos efectores: fibras musculares lisas o células glandulares. Las fibras o impulsos pueden ser adrenérgicos o bien colinérgicos, según que liberen adrenalina (o simpatina) o bien acetilcolina (o sustancias análogas).

Los metabolitos funcionalmente activos son sustancias catabólicas engendradas en condiciones normales o anormales por un órgano, y que provocan efectos locales o bien a distancia; entre ellas pueden citarse el anhídrido carbónico, la histamina, etc.

Sobre el papel de las hormonas en la digestión han publicado trabajos de conjunto BABKIN (1928), IVY (1930 y 1941), COLLIP (1938), y HOUSSAY (1941).

El cuadro siguiente resume las principales hormonas producidas por el aparato digestivo:

<i>Origen</i>	<i>Nombre</i>	<i>Acción secretora</i>	<i>Acción motriz</i>	<i>Otras acciones</i>
Salival	Sialagoga	Est. salival	—	—
	Hipotensora	—	—	Depresora
Gástrico	Gastrina	Est. gástrica	—	—
	Histamina	Est. gástrica	Est. contrac- ción gástrica	—
Intestinal	Secretina	Est. páncreas	—	—
	Enterocrinina	Est. entérica	—	—
	Enterogastrona y Urogastrona	Inh. gástrica	Inh. contrac- ción gástrica	—
	Colecistokinina	—	Est. contrac- ción vesícula biliar	—
	Villikinina	—	Est. activ. ve- llosidades in- testinales	—
	Substancia P.	—	Est. contr. in- testino	—
	Duodenina?	—	—	—
	Incretina?	—	—	Hipogluce- miante

*Est.* significa estimulación; *Inh.* significa inhibición; *Activ.*, significa actividad.

### Intermediarios humorales en la actividad de las glándulas salivales

DEMOOR (1911 - 1913) comprobó que si se extrae con agua salada el triturado de glándula submaxilar en reposo, y luego se perfunde dicho extracto a través de otra glándula salival, no se produce en ésta una secreción. Pero si se prepara el extracto con una submaxilar mientras que se estimula su nervio, la perfusión del extracto hace aparecer la secreción salival. Según un reciente resumen de su discípulo RIJLANT (1937), DEMOOR entiende que la actividad secretoria fisiológica provocada por estimulación del nervio secretor,

se produciría por un intermediario químico elaborado en la glándula, bajo la influencia de la actividad nerviosa, y que poseería la propiedad de estimularla; esta substancia no aparecería sin aportes nutritivos adecuados.

Esta substancia no ha sido aislada químicamente, pero no debe ser acetilcolina o un éster de colina, pues ellas no aumentan en el extracto de la glándula submaxilar al excitar la cuerda del tímpano (HENDERSON y

ROEPKE, 1936; BEZNAK, 1934).

DEMOOR (1911 - 1913) y más tarde GUIMARAIS (1930) han comprobado también una acción sialagoga de la saliva obtenida durante la excitación de la cuerda del tímpano, pues agregada al líquido de perfusión (LOCKE más suero) de una glándula submaxilar, produjo inmediatamente una secreción abundante de saliva. Sin embargo, inyectada directamente en la arteria de una glándula "in situ" no provocó su secreción (GIBBS, 1935).

La saliva submaxilar posee, además, una acción depresora de la presión arterial (SECKER, 1934), que no es debida a la acetilcolina, histamina o adenosina (GIBBS, 1935; FELDBERG y GUIMARAIS, 1935). Esta acción depresora no marcha paralela con la acción sialagoga (FELDBERG y GUIMARAIS, 1935).

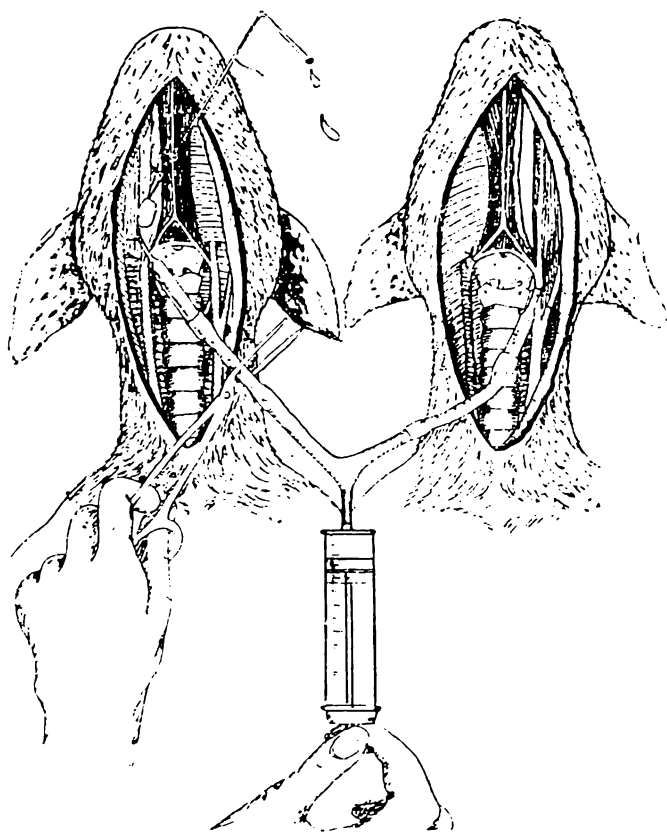


FIGURA 12

*La sangre venosa de la glándula submaxilar de un perro pasa a la arteria submaxilar de otro perro eserinizado*

Al excitar la cuerda del tímpano del primero segregan saliva ambos animales

(BEZNAK, Pflügers Arch, 1932, 229, 719).

En animales eserinizados se ha podido demostrar que las glándulas salivales vierten a la sangre pequeñas cantidades de substancias activas, sialagogas e hipotensoras. BEZNAK (1932), hizo pasar la sangre venosa de una glándula submaxilar y la inyectó por vía arterial a la glándula submaxilar de otro perro eserinizado; al excitar la cuerda del tímpano de la primera glándula se produjo la secreción salival de la segunda glándula (fig. 12). HENDERSON y ROEPKE (1934) comprobaron que el líquido perfusor de una glándula submaxilar adquiere, al excitarse la cuerda del tímpano, una substancia con propiedades cardíacas semejantes a las de la acetilcolina. Sin embargo, la producción de estas substancias no es importante en el animal normal, ya que al

excitar la cuerda del tímpano no se observa secreción de las parótidas o de la otra submaxilar, según hemos observado.

BABKIN y sus colaboradores (1932 y 1934), han observado que la excitación del cabo periférico de la cuerda produce, en el gato eserinizado, una caída de la presión arterial, la cual no se observa ligando la vena submaxilar del lado excitado (fig. 13). Según nuestra experiencia no se observa variación de la presión arterial cuando se estimula la cuerda del tímpano en el perro sin eserinizar.

Estas sustancias sialagoga y depresora son solamente intermediarios neuroquímicos, que fisiológicamente tendrían acción local sobre las células glandulares en cuyo contacto se liberan al excitar el nervio; pero no son fisiológicamente hormonas, es decir sustancias con acción a distancia. Sólo pueden demostrarse estos intermediarios neuroquímicos mediante una intoxicación previa con eserina, pues después de inyectar esta sustancia se producen acciones a distancia. Esto se debe a que la eserina evita la destrucción de la acetilcolina en la sangre y en los tejidos y además sensibiliza los órganos para su acción.

Se han publicado diversas investigaciones clínicas y experimentales que pretenden demostrar que las glándulas salivales, como el páncreas, ejercerían acciones metabólicas generales y en especial sobre el metabolismo de los hidratos de carbono (ver un resumen en IVY, 1930, y en QUIAN, 1932). Pero las pruebas suministradas no son convincentes, y QUIAN (1932), en nuestro Instituto, comprobó que no se alteran ni la glucemia ni el estado general de un perro, por la ligadura bilateral del canal de STENON o por la extirpación de las glándulas parótidas o submaxilares; y que la ligadura bilateral del canal de STENON no modifica en nada la marcha de la diabetes de SANDMEYER.

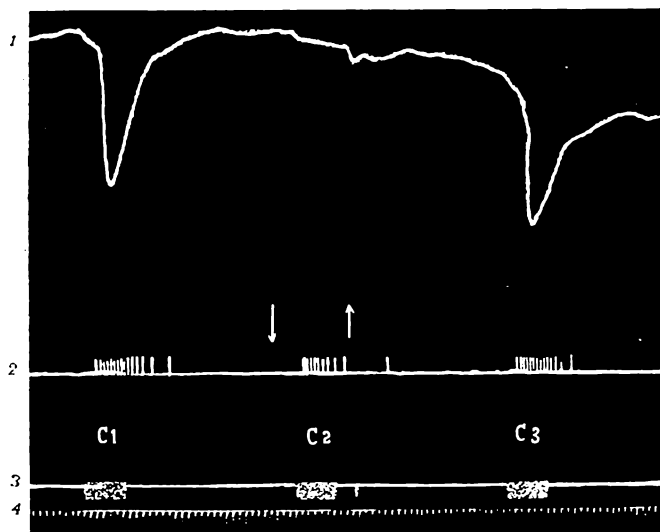


FIGURA 13

*Gato, narcosis por dial*

De arriba abajo: 1, presión arterial; 2, gotas de saliva; 3, excitación de la cuerda del tímpano en C1, C2 y C3; 4, tiempo en segundos. Cae la presión en C1 y C3, pero no cae en C2, porque en la primera flecha se ligó la vena glandular y se desligó en la segunda flecha

(BABKIN, GIBBS y WOLFF, Arch. Exper. Path. Pharm., 1932, 168, 32).

### Fenómenos humorales del aparato digestivo sobre la secreción y motricidad gástrica

**Gastrina.** — La respuesta secretoria de las glándulas gástricas a una

comida se debe, por lo menos en parte, a un mecanismo humoral. Esto ha sido ampliamente demostrado por medio de bolsas gástricas trasplantadas o injertadas (IVY y col., 1925; LIM y col., 1925; KLEIN, 1932; GREGORY e IVY, 1941).

1º) La estimulación mecánica o química de una bolsa pilórica desnervada provoca la secreción de jugo gástrico en una bolsa fúndica desnervada (IVY, 1930); 2º) la transfusión de sangre, en plena secreción gástrica, puede producir la secreción gástrica de un animal receptor (ver IVY, 1930); 3º) un estómago trasplantado bajo la piel o en la mama, segrega en reposo una escasa secreción mucoide desprovista de ácido, pero al cabo de 20 horas o más, después de una comida, segrega jugo gástrico con ácido libre (IVY y FARRELL, 1925); 4º) resultados semejantes, pero aun más intensos, se obtuvieron trasplantando un estómago a un perro, por unión vascular de los vasos gástricos con los vasos renales, de modo que a los pocos días, al hacer comer al animal, se observó una secreción de jugo gástrico y ácido en el estómago trasplantado (LIM, LOO y LIU, 1927). Contrariamente a lo que se afirmaba antes, el fondo es sensible a los estímulos químicos, aunque menos que la región pilórica.

La dificultad está en demostrar que los efectos humorales secretagogos se deben a una hormona más bien que a la absorción digestiva de los secretagogos, o bien a simples modificaciones de irrigación de las glándulas (IVY, 1941). Esta demostración sería necesaria, porque la mayor parte de los secretagogos son activos en inyección parenteral.

No se conoce con exactitud cuál es el estímulo humoral. Se ha afirmado la existencia de una hormona, la "*gastrina*" producida en la mucosa pilórica y excitante de la secreción de las glándulas fúndicas del estómago, por EDKINS (1905 - 1906) y EDKINS y TWEEDY (1909), quienes observaron que la inyección endovenosa de un extracto acuoso ácido de mucosa pilórica provocaba la secreción gástrica en el perro. Se obtiene también dicha acción con extractos de mucosa gástrica y duodenal humana.

La especificidad de la "*gastrina*" fué puesta en duda, cuando diversos investigadores (POPIELSKI, 1920; KOCH, LUCKHARDT y KEETON, 1929) demostraron la acción secretagoga de los extractos de diversos órganos.

Se comprobó que dichos extractos contienen histamina, substancia que estimula fuertemente la secreción gástrica (POPIELSKI, 1920; KEETON, KOCH y LUCKHARDT, 1920); y pudieron extraerse cantidades relativamente grandes de histamina de la mucosa gástrica de perro (GAVIN, MCHENRY y WILSON, 1933) y de la mucosa pilórica de cerdo (SACKS, IVY, BURGESS, VANDOLAH, 1932); y finalmente se comprobó que la adición de histaminasa, fermento que destruye la histamina, destruye también la acción de "*gastrina*" de dichos extractos.

La inyección endovenosa de jugo gástrico de perro estimula o aumenta la secreción gástrica (FROUIN, 1905; lo que como muchos otros hemos confirmado), pero esta acción del jugo gástrico depende principalmente de la histamina que contiene (KOMAROV, 1933).

En un trabajo reciente KOMAROV (1938 - 1941) parece haber demostrado la existencia de una verdadera gastrina. Obtuvo una preparación de la mucosa

pilórica, que tiene fuerte acción secretagoga sobre las glándulas fúndicas, no contiene histamina o colina, y tiene muchas propiedades químicas parecidas a las de la secretina. Su inyección endovenosa o intramuscular estimula la secreción de un jugo gástrico fuertemente ácido y virtualmente sin poder péptico, pero no produce acción sobre la secreción pancreática o biliar o la presión arterial. La mucosa pilórica contiene mayor cantidad de substancia secretagoga, mientras que hay poca en el duodeno, menos aun o nada en el yeyuno, y no hay en la mucosa fúndica del perro.

**Histamina.** — Al entrar en actividad intensa diversos órganos (piel, músculos, etc.), pueden liberarse en ellos pequeñas cantidades de substancia secretagoga, que parece ser histamina (UNGAR, FELDBERG, etc.); pero este punto sale del tema que tratamos. Según IVY y BACHRACH (1940), en algunas circunstancias anormales, respuesta excesiva a una comida o secreción hipercontinua en la úlcera gástrica, la mucosa gástrica irritada parece producir histamina y verterla a la sangre circulante.

**Enterogastrona.** — La inhibición de la secreción gástrica por las grasas neutras fué comprobada por EWALD y BOAS (1886). Desde el trabajo de LOBASOW (1897) diversos investigadores de la escuela de PAVLOV (ver lista en BABKIN, 1928, e IVY, 1930) demostraron que la ingestión de grasa disminuye la motricidad y la secreción gástrica, en sus fases psíquica o gástrica. Este efecto es producido por la grasa desde el intestino y no desde el estómago, y se debe a la absorción de productos de la digestión (IVY, 1941).

Finalmente pudo extraerse de la mucosa duodenal un preparado, aun no obtenido en forma cristalina, que inhibe la motricidad y la secreción gástricas, provocadas por la comida (LIM, LING, LIU, 1934; GRAY, BRADLEY, IVY, 1937), la histamina, la insulina o la comida ficticia. Este preparado no tiene, en cambio, acción sobre la secreción del páncreas o los movimientos de la vesícula biliar o la glucemia. Esta substancia inhibitoria segregada por la mucosa duodenal, en presencia de grasa o por distensión del duodeno, ha sido llamada enterogastrona.

La secreción de enterogastrona a la sangre parece demostrada por los hechos siguientes: 1º) la ingestión de grasa inhibe la secreción de un estómago trasplantado en la circulación renal de un perro (FENG, HOU, LIM, 1929); 2º) la ingestión de sebo inhibe la secreción de una bolsa gástrica desnervada o trasplantada en una glándula mamaria (IVY y GRAY, 1937).

**Urogastrona.** — En varios laboratorios se ha encontrado que la orina humana o de perros sin duodeno o estómago contienen una substancia aparentemente análoga a la enterogastrona, cuya inyección inhibe la secreción gástrica. Ha podido separarse de un componente tóxico piretógeno. Esta substancia parece originarse en el intestino, ya que aumenta con la ingestión de grasa (CULMER y col., 1930) y desaparece cuando se reseca el intestino delgado (CULMER y col., 1940). Inyectada al hombre, la urogastrona disminuye la secreción gástrica basal o la provocada por la histamina (WIECZOROWSKY y col., 1940).



## Regulación hormonal de la secreción pancreática

**Secretina.** — El descubrimiento de la secretina por BAYLISS y STARLING (1902) dió lugar a la noción de las hormonas o mensajeros químicos. Demostraron que la secreción pancreática está esencialmente gobernada por un mecanismo humoral.

Se produce la secreción pancreática cuando penetra el contenido gástrico ácido en el duodeno, o cuando se introduce en él una solución ácida. Se libera secretina que es segregada en la sangre y estimula la secreción del jugo pancreático. Esta acción es independiente del sistema nervioso: 1º) porque la solución ácida produce su acción secretoria aunque el asa intestinal esté desnervada o sólo unida al organismo por vía vascular; 2º) el páncreas desnervado también segrega cuando se introduce ácido en el duodeno. El agente humoral no es el ácido clorhídrico absorbido sino una substancia que el duodeno vierte a la sangre cuando el ácido toma contacto con la mucosa.

BAYLISS y STARLING demostraron que el extracto ácido de la mucosa duodenal, inyectado en las venas produce una copiosa secreción de jugo pancreático, mientras que la inyección endovenosa de ácido no tiene acción. Llamaron secretina a la substancia activa, que puede extraerse no sólo con ácidos, sino también con agua salada, alcohol y otros solventes, según se ha demostrado más tarde. ÄGREN y sus colaboradores (1933 a 1937) consiguieron aislar la secretina en forma cristalizada y comprobaron que su peso molecular es 5000; inyectada por vía venosa produce una poderosa acción secretoria en el hombre y otros animales, no ejerce acción depresora sobre la presión arterial, no produce secreción gástrica o salival, y no modifica la glucemia. Produce una ligera estimulación de la secreción biliar (TANTURI, IVY y GREENGARD, 1937).

El factor humoral es, sin duda, preponderante para producir y regular la secreción pancreática. Pero no está aún bien aclarado cómo se libera la secretina en los casos de aquilia gástrica o de gastrectomía, en los que existe una producción de jugo pancreático.

El pasaje de secretina a la sangre ha sido claramente demostrado: 1º) por el *experimentum crucis* de BAYLISS y STARLING, en que se obtiene secreción pancreática introduciendo ácido en un asa intestinal desnervada y sólo unida al animal por medio de sus vasos; 2º) trasplantando un páncreas, bajo la piel o en la glándula mamaria, segrega durante la comida (FARRELL e IVY, 1926); 3º) trasplantando un páncreas y un asa intestinal bajo la piel, introduciendo ácido en el asa desnervada se obtiene secreción del páncreas (IVY, FARRELL y LUETH, 1927); 4º) estableciendo una circulación cruzada entre dos perros, al introducir ácido en el duodeno de uno, suele segregarse jugo pancreático en ambos animales (MATSUO, 1912); este experimento no ha sido confirmado por otros; 5º) la prueba más decisiva ha sido dada intercalando un duodeno páncreas en la circulación carótido-yugular de un perro cloralosado; al colocar ácido en el duodeno injertado o bien en el duodeno “in situ” del animal, se observó rápidamente una franca secreción de ambos páncreas, “in situ” e injertado (DELEZENNE, HALLION y GAYET, 1927; HOUSSAY y MOLINELLI, 1927) (figs. 14 y 15). El mismo resultado se obtuvo injertando el páncreas en un lado del cuello y el duodeno en el otro lado. Se obtuvo

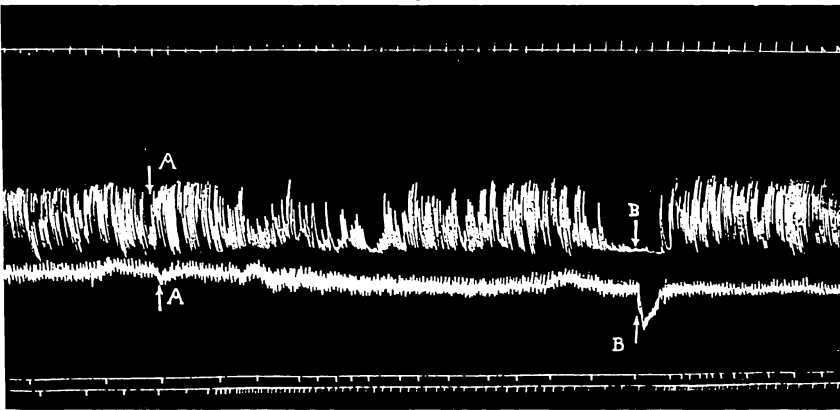
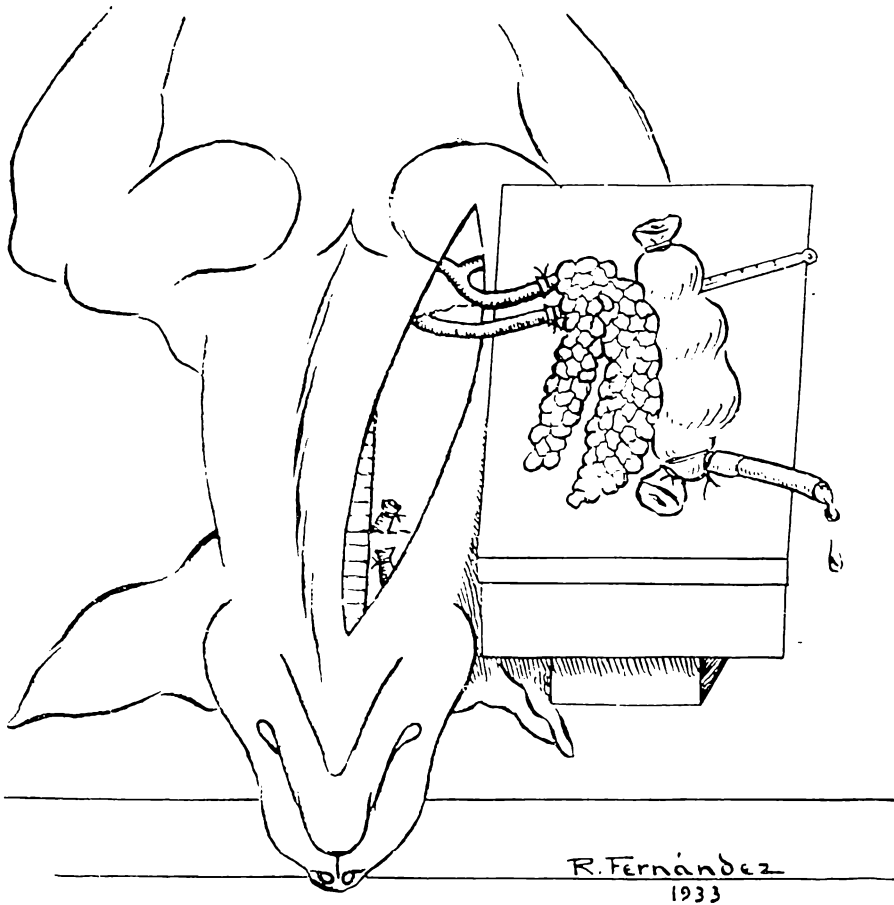


FIGURA 14

ARRIBA: *Injerto de un duodeno páncreas en el cuello, por unión vascular.*

ABAJO y por orden descendente: *Tiempo en minutos, contracciones del duodeno injertado en el cuello, presión carotídea del transfusor (14 kg.), gotas de jugo dadas por el páncreas injertado en el cuello; gotas de jugo dadas por el páncreas del perro transfusor.*

En A, introducción de 100 cm.<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 0,1 normal en el duodeno del transfusor, segrega ambos páncreas. En B, inyección venosa de secretina al transfusor, segrega los dos páncreas.

(HOUSSAY y MOLINELLI, Rev. Soc. Argent. Biol., 1927, 3, 362).

secreción pancreática colocando en el duodeno injertado en el cuello: éter, cloral, ácido clorhídrico, mostaza (GAYET, 1933). La secreción del jugo pancreático depende también de un gobierno nervioso por el nervio vago, cuya excitación provoca una abundante secreción pancreática (GAYET, 1933). De ambos factores es evidente que el humoral es el más importante en casi todos los casos.

Recientemente se ha empleado la inyección endovenosa de secretina como método de prueba para medir la secreción pancreática en el hombre, obser-

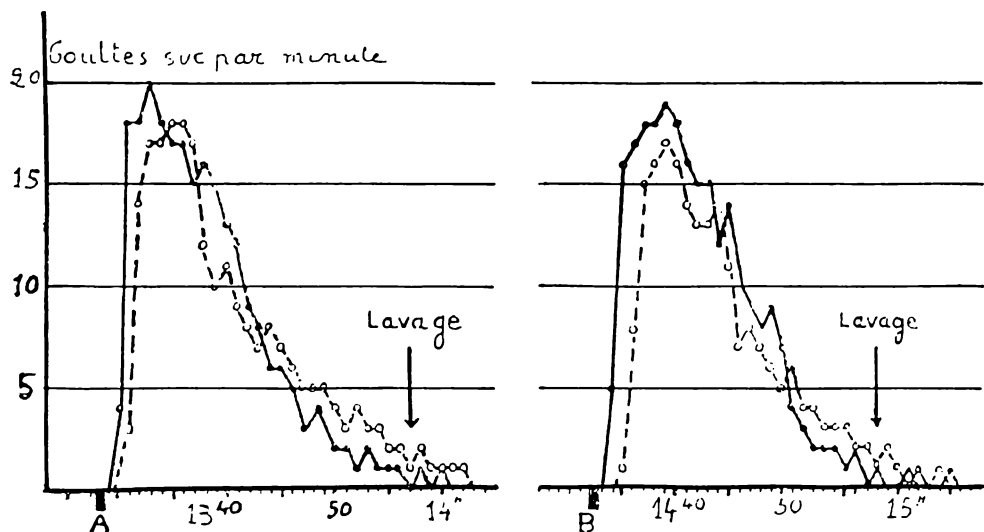


FIGURA 15

*Efectos comparados sobre la secreción del páncreas "in situ" y del páncreas injertado en el cuello, por la introducción de una misma cantidad (30 cm.<sup>3</sup>) de una solución de ácido clorhídrico al 5% en el intestino "in situ" (en A) y en el intestino injertado en el cuello (en B)*

— · — · — Secreción del páncreas "in situ".  
— o — o — Secreción del páncreas injertado en el cuello.

Perro transfusor: 20 kg. Intestino y páncreas tomados de un perro de 19 kg. Animales cloralosados. Trasplante del intestino a las 12,25 y del páncreas a las 12,57

(GAYET, *Titres et travaux scientifiques*, 1933, Paris, Masson).

vándose que produce secreción de jugo rico en bicarbonato, con disminución de concentración y aumento de cantidad total de fermentos (CHIRAY y BOLGERT, 1936; LAGERLOFF, 1939; DIAMOND y col., 1939).

**Insulina.** — La secreción interna de insulina por los islotes del páncreas no será descripta en esta nota. Hemos escrito recientemente un artículo general sobre este tema, el cual puede ser consultado (HOUSSAY y DEULOFEU, 1939).

#### Acción humoral del intestino sobre la motricidad de la vesícula biliar

**Colecistocinina** <sup>(1)</sup>. — IVY y OLDBERG (1928) comprobaron que la

<sup>(1)</sup> En castellano es más correcto decir colecistocinina o bien colecistoquinina que colecistokinina.

inyección endovenosa de un extracto de mucosa intestinal produjo la contracción y evacuación de la vesícula biliar. Los estudios del laboratorio de IVY (ver resumen en Ivy, 1930) han permitido purificar la sustancia activa, que fué llamada colecistokinina, y han demostrado que su acción no se debe a la secretina, histamina o colina, y no es impedida por la atropina o ergotamina. Esta acción se encuentra en la mucosa de la parte superior del aparato digestivo del hombre y de otros animales, aunque puede existir inconsistentemente una pequeña cantidad en la mucosa gástrica.

La existencia de una secreción de colecistocinina en la sangre, parece demostrada por los hechos siguientes: 1º) practicando una circulación cruzada entre dos perros, al introducir ácido en el duodeno de uno, se contraen las vesículas biliares de ambos (IVY y OLDBERG, 1928); también en el hombre la transfusión de sangre de un sujeto en digestión produce contracción de la vesícula biliar del receptor; 2º) intercalando en la circulación carótido-yugular de un perro, por anastomosis vascular, la vesícula biliar de otro animal, se observó que después de introducir solución de ácido clorhídrico al 4 % en el duodeno del animal, en 7 sobre 11 casos hubo, al cabo de 3 a 5 minutos, un aumento de tono o de contracción de la vesícula injertada; esta acción fué neta, pero débil (fig. 16). Por estos experimentos parece clara la existencia de una acción humoral del duodeno sobre la vesícula biliar, pero es difícil establecer aún la verdadera importancia de la colecistocinina, aunque Ivy considera que es el principal estimulante de la contracción vesicular.

Esta sustancia no ha sido cristalizada, ni se ha preparado con una pureza y constancia de acción que permitan emplearla en clínica.

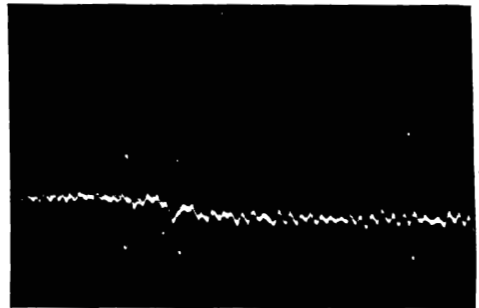
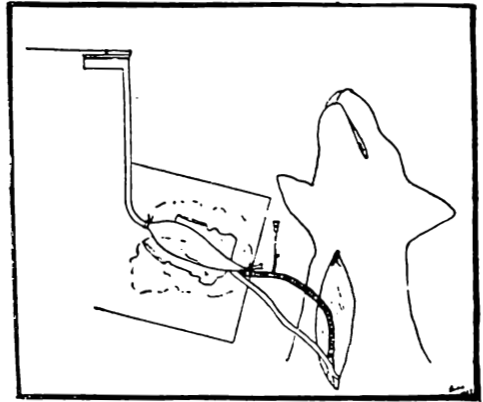


FIGURA 16

ARRIBA: Técnica de injerto de la vesícula biliar en el cuello

ABAJO: Perro de 19 kg.; injerto de la vesícula de un perro de 12 kg.

A los 3 minutos de inyectar 100 cm.<sup>3</sup> de ácido clorhídrico al 4 % en el duodeno, se produjo un aumento de tono vesicular, la presión subió de 16 a 22 centímetros de agua, la cual se mantuvo a los 27 minutos. Minutos. Presión vesicular. Presión arterial

(HOUSSAY y RUBIO, Rev. Soc. Argent. Biol., 1932, 8, 379).

### **Acción humoral intestinal sobre la secreción intestinal y la actividad de las vellosidades**

**Enterocrinina.** — FROUIN (1904 - 1905) comprobó que la inyección subcutánea de jugo entérico provoca una estimulación de la secreción entérica, que es específica, pues no estimula las reacciones salival, gástrica, pancreá-

tica o biliar. DELEZENNE y FROUIN (1904) demostraron que existe fisiológicamente dicho factor humoral del intestino, que es estimulante de la secreción intestinal: 1º) durante la digestión hay secreción de jugo por un asa intestinal aislada fistulizada a la piel según THIRY (DELEZENNE y FROUIN, 1904; FLOREY y HARDING, 1935); 2º) al colocar ácido en un asa intestinal aislada y fistulizada, segrega otra asa intestinal aislada y fistulizada del mismo animal.

De la mucosa intestinal obtuvo NASSET (1938) un preparado, que llamó enterocrinina, que posee una potente acción excitante de la secreción de las glándulas del intestino delgado, que difiere de la secretina (porque no excita al páncreas) y de la enterogastrona; y que no modifica la glucemia normal (SCHIFFRIN y NASSET, 1939; NASSET, SCHIFFRIN y BELASCO, 1938).

LE HEUX (1919 a 1921) observó que un intestino aislado superviviente cede, al líquido que lo baña, una sustancia estimulante que consideró colina, y afirmó que la colina era la hormona fisiológica de la motricidad intestinal. Esto último no está demostrado. GAYET, MINZ y QUIVY (1937), al excitar el esplácnico mayor, en perros eserinizados, hallaron una liberación de acetilcolina constante en la sangre venosa del estómago, inconstante en la del intestino, y no apreciable en la del páncreas.

Si bien algunos extractos intestinales pueden estimular las contracciones intestinales (ver bibliografía en IVY, 1941) no hay pruebas claras de un mecanismo fisiológico humoral que transmita los movimientos de un segmento de intestino a otro segmento (\*).

**Villikinina.** — En el laboratorio de VERZAR comprobaron KOKAS y LUDANY (1933 a 1936) que la introducción de ácido en un asa intestinal provoca una estimulación intensa de los movimientos de las vellosidades intestinales. Esta acción depende sólo del ácido, pues no la producen los jugos gástrico, pancreático o la bilis, en ausencia de acidez. Practicando una extracción ácida se obtiene de la mucosa intestinal y sólo de ella, a expensas de una prehormona, la formación de una sustancia, la villikinina, cuya inyección produce la actividad de las vellosidades. La preparación de la sustancia ha sido descrita por LUDANY (1934 - 1936).

La villikinina no contiene secretina, colina, histamina o adenosina; resiste a la pepsina, tripsina, erepsina e histamina. Su acción no es suprimida por la atropina. Se absorbe si es puesta en la luz de un asa intestinal ligada en sus extremos, puesto que se contraen las vellosidades del resto del intestino. Su paso a la sangre parece demostrado, además, porque si se establece una circulación cruzada entre dos perros, al colocar ácido en el interior del intestino de uno de ellos, se observa que se contraen las vellosidades intestinales de los dos animales (KOKAS y LUDANY, 1934). Ningún otro laboratorio ha repetido hasta hoy los trabajos sobre villikinina.

### **Supuesta acción hormonal hipoglucemiante del duodeno**

Muchos autores han descrito una disminución de la glucemia después

---

(\*) EULER y GADDUM (1930) hallaron en el extracto del intestino una sustancia enterocinética que GADDUM y SCHILD (1934) llamaron sustancia P. No se sabe si es una hormona.

de inyectar soluciones de ácido clorhídrico en el duodeno (FREUD y NAZIM, 1926; GLEY y HAZARD, 1928), pero un número considerable de experimentadores no la han encontrado; por nuestra parte tampoco la hemos hallado en el perro cloralosado o sin anestesia. Según LA BARRE (1933), sólo se observa cuando el animal ha sido privado de las suprarrenales, pero en el minucioso trabajo de LOEW, GRAY e IVY (1939), con testigos adecuados, se comprobó que la introducción de ácido clorhídrico diluido en el duodeno de perros con suprarrenales inactivadas, no hace bajar la glucemia del animal en ayuno.

Se han preparado diversos extractos duodenales, con propiedades diferentes, y que han recibido variados nombres: hormona insular del duodeno (LAUGHTON y MAC CALLUM, 1929 a 1932), duodenina (HELLER, 1931 a 1934), incretina (LA BARRE, 1933). El preparado de LAUGHTON y MAC CALLUM no produce hipoglucemia, pero disminuye la acción hiperglucemiante de la administración de glucosa. Atribuyen este efecto a una estimulación de los islotes con aumento de la insulina segregada, porque el producto no tuvo acción en animales sin páncreas. Ese preparado no contiene secretina, pues no estimula la secreción externa del páncreas.

Con preparados brutos de secretina se han obtenido hipoglucemias, pero la secretina cristalizada no tiene acción sobre la glucemia (AGREN, 1934). STILL ha podido separar de la secretina bruta la acción hipoglucemiante conservando la acción estimulante sobre la secreción pancreática. La inyección de secretina en la arteria pancreática de un páncreas injertado en el cuello no modificó la glucemia del perro transfusor (FOGLIA, 1931).

LA BARRE (1933 - 36) ha preparado un extracto duodenal, que llama incretina, que es hipoglucemiante por vía venosa y oral, y que tiene alguna acción en ciertos casos de diabetes humana. LA BARRE afirma que la incretina aumenta la secreción de insulina, y que además ejerce alguna acción hipoglucemiante propia en ausencia del páncreas.

Como puede verse, estos trabajos, aunque interesantes, son más bien farmacológicos, y que aun no está claramente demostrada la existencia de una hormona segregada por el duodeno y reguladora del metabolismo de los hidratos de carbono.

Hay un fuerte argumento en contra de la supuesta acción reguladora del duodeno sobre la glucemia, y es que el duodeno, injertado por unión vascular a un perro normal o diabético, no produce ningún descenso de la glucemia aunque se introduzca ácido clorhídrico al 4 % en su luz, según hemos podido comprobar. En los experimentos de GAYET (1933), el injerto del duodeno y yeyuno en el cuello de un perro pancreatoprivo, no hizo descender la glucemia cuando era alta y no impidió su ascenso cuando era baja; al contrario, en ambos casos, el injerto aumentó algo la glucemia.

#### BIBLIOGRAFÍA

- BABKIN B. P. — *Aussere Sekretion der Verdauungsdrüsen*. Springer, Berlín, 2ª edit, 1928.  
COLLIP J. B. — *Am. J. Digest. Dis.*, 1938, 5, 587.  
HOUSSAY B. A. — *Prensa Méd. Argent.*, 1941, 28, 1074; *An. Dispens. Enferm. Apar. Digest.*, 1941, 4, 175.

- IVY A. C. — *Physiol., Rev.*, 1930, *10*, 282.  
IVY A. C. — *J. Am. Med. Ass.*, 1941, *117*, 1013.  
KOMAROV S. A. — *Revue Canadienne de Biologie*, 1942, *1*, 191, 377.  
LAGERLÖF H. — *Quart. J. Med.*, 1939, *8*, 115.  
LA BARRE J. — *La Sécrétine*. Masson, Paris, 1936.